Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge RECOMBIVAX HB sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for RECOMBIVAX HB.

RECOMBIVAX HB® Hepatitis B-vaccine (rekombinant)
Suspension til intramuskulær injektion
Førstegangsgodkendelse i USA: 1986

-----------------------------SENESTE STORE ÆNDRINGER ----------------------------

Dosering og administration (2) 12/2018

----------------------------INDIKATIONER OG BRUG-----------------------------

RECOMBIVAX HB er en vaccine, der er indiceret til forebyggelse af infektion forårsaget af alle kendte undertyper af hepatitis B-virus. RECOMBIVAX HB er godkendt til brug hos personer i alle aldre. RECOMBIVAX HB dialyseformulering er godkendt til brug hos prædialyse- og dialysepatienter på 18 år og derover. (1)

----------------------- DOSERING OG ADMINISTRATION -----------------------

RECOMBIVAX HB

- Personer fra fødsel til 19 år: En serie på 3 doser (0,5 ml hver) givet efter 0-, 1- og 6-måneders skema. (2.1)
- Unge i alderen 11 til 15 år: En serie på enten 3 doser (0,5 ml hver) givet efter 0-, 1- og 6-måneders skema eller en serie på 2 doser (1,0 ml) efter 0- og 4- til 6-måneders skema. (2.1)

- Personer på 20 år og derover: En serie på 3 doser (1,0 ml hver) givet efter 0-, 1- og 6-måneders skema. (2.1)

RECOMBIVAX HB dialyseformulering

- Voksne i prædialyse eller dialyse: En serie på 3 doser (1,0 ml hver) givet på et 0-, 1- og 6-måneders skema. (2.1)

-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER ---------------------

RECOMBIVAX HB er en steril suspension, der fås i følgende præstationer:

- 0,5 ml (5 mcg) enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter til pædiatrisk/ ungdomsformulering (3, 11, 16,1)
- 1 ml (10 mcg) enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter til voksne (3, 11, 16,1)

RECOMBIVAX HB dialyseformulering er en steril suspension, der fås i følgende præsentation:

- 1 ml (40 mcg) enkeltdosis hætteglas (3, 11, 16,1)

-------------------------------KONTRAINDIKATIONER-------------------------------

Alvorlige allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en hepatitis B-holdig vaccine eller over for en hvilken som helst bestanddel af RECOMBIVAX HB, inklusive gær. (4, 11)

----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER ----- ...

Hætteglasproppen, sprøjtestempelproppen og spidshætten indeholder tør naturlatexgummi, som kan forårsage allergiske reaktioner hos latexfølsomme personer. (5.1)

Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive RECOMBIVAX HB, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination. (5.2)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------

Hos raske spædbørn og børn (op til 10 år) var de hyppigst rapporterede systemiske bivirkninger (>1% injektioner), i faldende rækkefølge efter hyppighed, irritabilitet, feber, diarré, træthed/svaghed, nedsat appetit og rhinitis. (6.1)

Hos raske voksne blev der rapporteret reaktioner på injektionsstedet og systemiske bivirkninger efter henholdsvis 17 % og 15 % af injektionerne. (6.1)

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af Merck & Co., Inc., på 1-877-888-4231 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

---------------------------------LÆGEMIDDELINTERAKTIONER---------------------------------

Bland ikke RECOMBIVAX HB med andre vacciner i samme sprøjte eller hætteglas. (7.1)

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING.

Revideret: 12/2018

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 Dosering og tidsplan
2.2 Forberedelse og administration
2.3 Kendt eller formodet eksponering for hepatitis B-virus
2.4 Boostervaccinationer
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Overfølsomhed over for latex
5.2 Apnø hos for tidligt fødte børn
5.3 Spædbørn, der vejer mindre end 2000 g
5.4 Forebyggelse og behandling af allergiske vaccinereaktioner
5.5 Begrænsninger af vacciners effektivitet
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Samtidig administration med andre vacciner
7.2 Samtidig administration med immunglobulin
7.3 Interferens med laboratorietests
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme **13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI**
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Effektivitet hos nyfødte med peripartum eksponering for hepatitis B
14.2 Immunogenicitet af et tredosisregime hos raske Spædbørn, børn og unge
14.3 Immunogenicitet af et todosisregime hos raske unge i alderen 11 til 15 år
14.4 Immunogenicitet hos raske voksne
14.5 Effektivitet og immunogenicitet i specifikke populationer
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
16.1 Leveringsmåde
16.2 Opbevaring og håndtering
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

RECOMBIVAX HB® [Hepatitis B-vaccine, rekombinant] er indiceret til forebyggelse af infektion forårsaget af alle kendte undertyper af hepatitis B-virus. RECOMBIVAX HB er godkendt til brug hos personer af alle

Machine Translated by Google

RECOMBIVAX HB dialyseformulering er godkendt til brug hos voksne prædialyse- og dialysepatienter på 18 år og derover.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Til intramuskulær administration. Se afsnit 2.2 for subkutan administration hos personer med hæmofili.

RECOMBIVAX HB bør administreres hurtigst muligt efter udtagelse fra køleskabet *[se Levering/ Opbevaring og håndtering (16)].*

2.1 Dosering og tidsplan

RECOMBIVAX HB:

Personer fra fødslen til 19 år: En serie på 3 doser (0,5 ml hver) givet efter 0-, 1- og 6-måneders skema.

Unge i alderen 11 til 15 år: En serie på 3 doser (0,5 ml hver) givet med 0, 1 og 6 doser. måneds tidsplan eller en serie på 2 doser (1,0 ml hver) på en 0- og 4- til 6-måneders tidsplan.

Personer på 20 år og derover: En serie på 3 doser (1,0 ml hver) givet efter 0-, 1- og 6-måneders skema.

RECOMBIVAX HB dialyseformulering:

Voksne i prædialyse og dialyse: En serie på 3 doser (1,0 ml hver) givet efter 0, 1 og 6 måneder skema.

Tabel 1 opsummerer dosis og formulering af RECOMBIVAX HB for specifikke populationer, uanset risikoen for infektion med hepatitis B-virus.

Tabel 1: Anbefalet dosis og administrationsplaner for RECOMBIVAX HB

Gruppe	Dosis/behandlingsregime
Spædbørn*, børn og unge 0-19 år (Formulering til børn/ungdomme)	5 mcg (0,5 ml) 3 doser ved 0, 1 og 6 måneder
Unge† 11 til 15 år (Voksenformulering)	10 mcg‡ (1,0 ml) 2 doser ved 0 og 4-6 måneder
Voksne ÿ20 år gammel (Voksenformulering)	10 mcg‡ (1,0 ml) 3 doser ved 0, 1 og 6 måneder
Prædialyse og Dialysepatienter§ (dialyseformulering)	40 mcg (1,0 ml) 3 doser ved 0, 1 og 6 måneder

* For specifikke anbefalinger til spædbørn, se ACIP-anbefalinger.{1}

† Unge (11 til 15 år) kan modtage begge regimer: 3 x 5 mcg (Pædiatrisk Formulering) eller 2 x 10 mcg (formulering til voksne).

‡ Hvis den anbefalede dosis (10 mcg) ikke er tilgængelig, kan den passende dosis opnås med to doser på 5 mcg. Dialyseformuleringen må dog kun anvendes til voksne prædialyse-/dialysepatienter.

§ Se også anbefalinger for revaccination af prædialyse- og dialysepatienter i *[Dosering og Administration (2.4)].*

2.2 Forberedelse og administration

Ryst enkeltdosishætteglasset eller den fyldte enkeltdosissprøjte godt for at opnå en let uigennemsigtig, hvid suspension før optrækning og brug. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det.

Kassér, hvis suspensionen ikke virker homogen, hvis der stadig er uvedkommende partikler tilbage, eller hvis der observeres misfarvning.

For enkeltdosis hætteglas, træk op og administrer hele dosis af RECOMBIVAX HB intramuskulært ved hjælp af en steril nål og sprøjte.

For fyldte sprøjter til enkeltdosis skal en nål fastgøres forsvarligt ved at dreje den med uret, og en dosis RECOMBIVAX HB skal administreres intramuskulært.

Machine Translated by Google

Deltoidmusklen er det foretrukne sted for intramuskulær injektion til voksne, unge og børn på 1 år og derover, hvis deltoidmuskel er stor nok til intramuskulær injektion. Den anterolaterale del af låret er det foretrukne sted for intramuskulær injektion til spædbørn under 1 år. RECOMBIVAX HB bør ikke administreres i glutealregionen, da injektioner givet i balderne har resulteret i lavere serokonverteringsrater end forventet.{2}

RECOMBIVAX HB kan administreres subkutant til personer med risiko for blødning efter intramuskulære injektioner (f.eks. hæmofilipatienter). Det er dog kendt, at hepatitis B-vacciner resulterer i en lavere antistofrespons, når de administreres subkutant.{3} Derudover er der observeret en øget forekomst af lokale reaktioner, herunder subkutane knuder, når andre aluminiumadsorberede vacciner er blevet administreret subkutant. Overvej derfor kun subkutan administration til personer, der har risiko for blødning efter intramuskulære injektioner.

Må ikke administreres intravenøst eller intradermalt.

2.3 Kendt eller formodet eksponering for hepatitis B-virus

Kendt eller formodet eksponering for HBsAg

Se anbefalingerne fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis (ACIP) og indlægssedlen til hepatitis B-immunglobulin (HBIG) vedrørende behandling af personer med kendt eller formodet eksponering for hepatitis B-virus (f.eks. nyfødte født af inficerede mødre eller personer, der har oplevet perkutan eller permukosal eksponering for virussen). Når det anbefales, administreres RECOMBIVAX HB og HBIG intramuskulært på separate steder (f.eks. modsatte anterolaterale lår for eksponerede nyfødte) så hurtigt som muligt efter eksponering. Administrer yderligere doser af RECOMBIVAX HB (for at fuldføre en vaccinationsserie) i overensstemmelse med ACIP-anbefalinger.

2.4 Boostervaccinationer

Varigheden af den beskyttende effekt af RECOMBIVAX HB hos raske vaccinerede er ukendt på nuværende tidspunkt, og behovet for boosterdosis er endnu ikke defineret. ACIP giver anbefalinger til brug af en boosterdosis eller revaccinationsserie hos tidligere vaccinerede personer med kendt eller formodet eksponering for hepatitis B-virus.

Overvej en boosterdosis eller revaccination med RECOMBIVAX HB dialyseformulering (blå farvekode) hos prædialyse-/dialysepatienter, hvis anti-HBs-niveauet er mindre end 10 mIU/ml 1 til 2 måneder efter den tredje dosis. Vurder behovet for en boosterdosis årligt ved antistoftestning, og giv en boosterdosis, når anti-HBs-niveauet falder til mindre end 10 mIU/ml.{3}

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

RECOMBIVAX HB er en steril suspension, der fås i følgende præsentationer: • 0,5 ml
(5 mcg) enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter til pædiatrisk/ungdomsformulering
• 1 ml (10 mcg) enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter til voksne
RECOMBIVAX HB DIALYSEFORMULERING er en steril suspension, der fås i følgende præsentation: • 1 ml (40 mcg)
enkeltdosis hætteglas *[se Beskrivelse (11) og Levering/ Opbevaring og håndtering (16)]*

4 KONTRAINDIKATIONER

RECOMBIVAX HB må ikke gives til personer med en historie med alvorlige allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner *(f.eks.* anafylaksi) efter en tidligere dosis af en hepatitis B-holdig vaccine eller af nogen af RECOMBIVAX HBs komponenter, herunder gær *[se beskrivelse (11)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Overfølsomhed over for latex

Hætteglasproppen, sprøjtestemplets prop og spidshætte indeholder tør naturlatexgummi, som kan forårsage allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex.

5.2 Apnø hos for tidligt fødte børn

Apnø efter intramuskulær vaccination er blevet observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive RECOMBIVAX HB, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en vurdering af det enkelte spædbarns medicinske status og

Machine Translated by Google

Potentielle fordele og mulige risici ved vaccination. For RECOMBIVAX HB bør denne vurdering omfatte hensyntagen til moderens hepatitis B-antigenstatus og den høje sandsynlighed for maternel overførsel af hepatitis B-virus til spædbørn født af mødre, der er HBsAg-positive, hvis vaccinationen forsinkes.

5.3 Spædbørn, der vejer mindre end 2000 g

Hepatitis B-vaccination bør udskydes til spædbørn, der vejer <2000 g, er 1 måneds alderen eller udskrives fra hospitalet, hvis moderen er dokumenteret HBsAg-negativ på tidspunktet for spædbarnets fødsel.

Spædbørn, der vejer <2000 g og er født af HBsAg-positive eller HBsAg-ukendte mødre, bør vaccineres og modtage hepatitis B-immunglobulin (HBIG) i overensstemmelse med ACIP-anbefalinger, hvis HBsAg-status ikke kan bestemmes {3} *[se Dosering og administration (2)].*

5.4 Forebyggelse og behandling af allergiske vaccinereaktioner

Der skal være passende medicinsk behandling og supervision til rådighed for at håndtere mulige anafylaktiske symptomer. reaktioner efter administration *[se Kontraindikationer (4)].*

5.5 Begrænsninger af vacciners effektivitet

Hepatitis B-virus har en lang inkubationsperiode. RECOMBIVAX HB forhindrer muligvis ikke hepatitis B-infektion hos personer, der har en uopdaget hepatitis B-infektion på vaccinationstidspunktet. Derudover Vaccination med RECOMBIVAX HB beskytter muligvis ikke alle personer.

6 BIVIRKNINGER

Hos raske spædbørn og børn (op til 10 år) var de hyppigst rapporterede systemiske bivirkninger (>1% af injektionerne), i faldende rækkefølge efter hyppighed, irritabilitet, feber, diarré, træthed/svaghed, nedsat appetit og rhinitis. Hos raske voksne blev reaktioner på injektionsstedet og systemiske bivirkninger rapporteret efter henholdsvis 17% og 15% af injektionerne.

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

I tre kliniske studier blev 434 doser RECOMBIVAX HB, 5 mcg, administreret til 147 raske spædbørn og børn (op til 10 år), som blev overvåget i 5 dage efter hver dosis. Reaktioner på injektionsstedet og systemiske bivirkninger blev rapporteret efter henholdsvis 0,2 % og 10,4 % af injektionerne. De hyppigst rapporterede systemiske bivirkninger (> 1 % af injektionerne), i faldende rækkefølge efter hyppighed, var irritabilitet, feber (ækvivalent til oral dosis på -101 °F), diarré, træthed/svaghed, nedsat appetit og rhinitis.

I et studie, der sammenlignede tredosisregimet (5 mcg) med todosisregimet (10 mcg) af Ved behandling med RECOMBIVAX HB hos unge var den samlede hyppighed af bivirkninger generelt ensartet.

I en gruppe af studier blev 3258 doser RECOMBIVAX HB, 10 mcg, administreret til 1252 raske voksne, som blev overvåget i 5 dage efter hver dosis. Reaktioner på injektionsstedet og systemiske bivirkninger blev rapporteret efter henholdsvis 17 % og 15 % af injektionerne. Følgende bivirkninger blev rapporteret:

Incidens lig med eller større end 1% af injektionerne

GENERELLE LIDELSER OG SYMPTOMER PÅ ADMINISTRATIONSSTEDET

Reaktioner på injektionsstedet, primært bestående af ømhed, inklusive smerte, ømhed, kløe, erytem, ekkymose, hævelse, varme og knudedannelse.

De hyppigste systemiske klager omfatter træthed/svaghed; hovedpine; feber (ÿ100°F); utilpashed.

GASTROINTESTINALE FORSTYRRELSER

Kvalme; diarré

RESPIRATORISKE, THORAKISKE OG MEDIASTINALE FORSTYRRELSER

Faryngitis; øvre luftvejsinfektion

Incidens mindre end 1% af injektioner

GENERELLE LIDELSER OG SYMPTOMER PÅ ADMINISTRATIONSSTEDET

Sved; smerter; varmefornemmelse; svimmelhed; kulderystelser; rødmen

GASTROINTESTINALE FORSTYRRELSER

Opkastning; mavesmerter/kramper; dyspepsi; nedsat appetit

RESPIRATORISKE, THORAKISKE OG MEDIASTINALE FORSTYRRELSER

Rhinitis; influenza; hoste

NERVESYSTEMSTYRSELSORDNINGER

Svimmelhed/svimmelhed; paræstesi

HUD- OG SUBKUTANE VÆVSLIDELSER

Kløe; udslæt (uspecificeret); angioødem; urticaria

Muskel- og skeletlidelser og bindevævslidelser

Artralgi, inklusive monoartikulær; muskelsmerter; rygsmerter; nakkesmerter; skuldersmerter; nakkestivhed

BLOD- OG LYMFESYDELSER

Lymfadenopati

PSYKIATRISKE FORSTYRRELSER

Søvnløshed/forstyrret søvn

ØRE- OG LABYRINTLIDELSER

Ørepine

NYRE- OG URINVÆRSSYDELSER

Dysuri

HJERTESYDELSER

Hypotension

6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende yderligere bivirkninger er blevet rapporteret ved brug af den markedsførte vaccine.
Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt at estimere deres hyppighed pålideligt eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccineeksponering.

Immunsystemets lidelser

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, bronkospasme og urticaria, er blevet rapporteret inden for de første par timer efter vaccination. Et tilsyneladende overfølsomhedssyndrom (serumsygelignende) med forsinket indtræden er blevet rapporteret dage til uger efter vaccination, herunder: ledsmerter/artritis (normalt forbigående), feber og dermatologiske reaktioner såsom urticaria, erythema multiforme, ekkymoser og erythema nodosum *[se Advarsler og forholdsregler (5.1)].* Autoimmune sygdomme, herunder systemisk lupus erythematosus (SLE), lupuslignende syndrom, vaskulitis og polyarteritis nodosa, er også blevet rapporteret.

Mave-tarmlidelser

Forhøjede leverenzymer; forstoppelse

Nervesystemets lidelser

Guillain-Barré syndrom; multipel sklerose; forværring af multipel sklerose; myelitis, inklusive transversal myelit; krampeanfald; feberkramper; perifer neuropati, inklusive Bells parese; radikulopati; herpes zoster; migræne; muskelsvaghed; hypestesi; encefalitis

Hud- og subkutane lidelser

Stevens-Johnsons syndrom; alopeci; petekkier; eksem

Muskuloskeletale og bindevævssygdomme

Artritis

Smerter i ekstremiteten

Blod- og lymfesystemforstyrrelser

Øget erytrocytsedimentationshastighed; trombocytopeni

Psykiatriske lidelser

Irritabilitet; agitation; døsighed

Øjenlidelser

Optisk neuritis; tinnitus; konjunktivitis; synsforstyrrelser; uveitis

Hjertesygdomme

Synkope; takykardi

Følgende bivirkning er blevet rapporteret med en anden hepatitis B-vaccine (rekombinant), men ikke med RECOMBIVAX HB: keratitis.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig administration med andre vacciner

Bland ikke RECOMBIVAX HB med andre vacciner i samme sprøjte eller hætteglas. Brug separate injektionssteder og sprøjter til hver vaccine.

Machine Translated by Google

I kliniske forsøg med børn blev RECOMBIVAX HB administreret samtidigt med en eller flere af følgende amerikansk godkendte vacciner: difteri, stivkrampe og helcelle kighoste; oral poliovaccine;
Mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virusvaccine, levende; Haemophilus b-konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat)] eller en boosterdosis af difteri, stivkrampe, acellulær kighoste. Sikkerhed og immunogenicitet var ens for samtidigt administrerede vacciner sammenlignet med separat administrerede vacciner.

I et andet klinisk forsøg blev et relateret HBsAg-holdigt produkt, Haemophilus b-konjugat (meningokokproteinkonjugat) og hepatitis B (rekombinant) kombinationsprodukt (ikke længere godkendt), givet samtidig med eIPV (forstærket inaktiveret poliovirusvaccine) eller VARIVAX® [levende varicellavirusvaccine (Oka/Merck)] ved hjælp af separate steder og sprøjter til injicerbare vacciner. Der blev ikke rapporteret om alvorlige vaccinerelaterede bivirkninger, og der blev ikke påvist nogen forringelse af immunresponset på disse individuelt testede vaccineantigener.

Kombinationsproduktet Haemophilus b-konjugat (meningokokproteinkonjugat) og hepatitis B (rekombinant) (ikke længere godkendt) er også blevet administreret samtidig med den primære serie af DTaP til et begrænset antal spædbørn. Der blev ikke rapporteret om alvorlige vaccinerelaterede bivirkninger.

7.2 Samtidig administration med immunglobulin

RECOMBIVAX HB kan administreres samtidig med HBIG. Den første dosis RECOMBIVAX HB kan gives samtidig med HBIG, men injektionerne bør administreres på forskellige steder.

7.3 Interferens med laboratorietests

Hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg) udvundet af hepatitis B-vacciner er blevet forbigående påvist i blodprøver efter vaccination. Serum-HBsAg-detektion har muligvis ikke diagnostisk værdi inden for 28 dage efter modtagelse af en hepatitis B-vaccine, inklusive RECOMBIVAX HB.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier designet til at evaluere RECOMBIVAX HB hos gravide kvinder. Tilgængelige data efter godkendelse tyder ikke på en øget risiko for spontan abort eller større fødselsdefekter hos kvinder, der fik RECOMBIVAX HB under graviditet.

Der er ikke udført undersøgelser af udviklingstoksicitet med vaccinen på dyr.

Data

Menneskelige data

I kliniske studier af RECOMBIVAX HB efter godkendelse fik 26 gravide kvinder utilsigtet administreret RECOMBIVAX HB efter deres sidste menstruation. Blandt disse graviditeter var der, efter eksklusion af planlagte aborter (n=3), 23 graviditeter med kendte udfald, alle med eksponering i første trimester. Abort blev rapporteret i 4 ud af 23 graviditeter (17%), og større fødselsdefekter blev rapporteret i 0 ud af 19 (0%) levendefødte. Forekomsten af abort og større fødselsdefekter var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

Bivirkninger efter godkendelse rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse. Det er ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller etablere en årsagssammenhæng med vaccinen.

I prospektivt rapporterede spontane rapporter efter godkendelse fra 1986 til 2018 blev 105 kvinder med kendte graviditetsudfald eksponeret for RECOMBIVAX HB under graviditet efter den sidste menstruation. Efter eksklusion af provokerede aborter (n=5), dem med eksponering i tredje trimester (n=4) og dem med et ukendt eksponeringstidspunkt (n=6) var der 90 graviditeter med kendte udfald med eksponeringer i første eller andet trimester. Abort blev rapporteret for 7 ud af 90 (7,8%).

Graviditeter. Alvorlige fødselsdefekter blev rapporteret hos 2 ud af 83 (2,4%) levendefødte spædbørn. Forekomsten af spontan abort og alvorlige fødselsdefekter var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

8.2 Amning

Risikooversigt

Det vides ikke, om RECOMBIVAX HB udskilles i modermælk. Data er ikke tilgængelige til vurdering af virkningerne af RECOMBIVAX HB på det ammede spædbarn eller på mælkeproduktion/udskillelse.

Machine Translated by Google

De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for RECOMBIVAX HB og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra RECOMBIVAX HB eller fra den underliggende moderens tilstand. For forebyggende vacciner er den underliggende moderens tilstand modtagelighed for den sygdom, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

Sikkerheden og effektiviteten af RECOMBIVAX HB er blevet fastslået i alle pædiatriske aldersgrupper. Maternalt overførte antistoffer interfererer ikke med det aktive immunrespons på vaccinen. *[Se Bivirkninger (6.1) og Kliniske studier (14.1 og 14.2).]* Sikkerheden og effektiviteten af RECOMBIVAX HB dialyseformulering hos børn er ikke blevet fastslået.

8.5 Geriatrisk brug

Kliniske studier af RECOMBIVAX HB anvendt til godkendelse inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner på 65 år og derover til at afgøre, om de reagerer anderledes end yngre forsøgspersoner. Senere studier har dog vist, at der kan forventes et nedsat antistofrespons hos personer over 60 år.

11 BESKRIVELSE

RECOMBIVAX HB Hepatitis B-vaccine (rekombinant) er en steril suspension af ikke-infektiøs subunitvirusvaccine udvundet af HBsAg produceret i gærceller. En del af hepatitis B-virusgenet, der koder for HBsAg, klones ind i gær, og vaccinen mod hepatitis B produceres fra kulturer af denne rekombinante gærstamme i henhold til metoder udviklet i Merck Research Laboratories.

Antigenet høstes og oprenses fra fermenteringskulturer af en rekombinant stamme af gæren *Saccharomyces cerevisiae,* der indeholder genet for *adw-* subtypen af HBsAg. Fermenteringsprocessen involverer vækst af *Saccharomyces cerevisiae* på et komplekst fermenteringsmedium, der består af et ekstrakt af gær, sojapepton, dextrose, aminosyrer og mineralsalte. HBsAg-proteinet frigives fra gærcellerne ved celleødelæggelse og oprenses ved en række fysiske og kemiske metoder. Det oprensede protein behandles i fosfatbuffer med formaldehyd og copræcipiteres derefter med alun (kaliumaluminiumsulfat) for at danne en bulkvaccine adjuveret med amorft aluminiumhydroxyphosphatsulfat. Hver dosis indeholder mindre end 1% gærprotein. Vaccinen produceret ved Merck-metoden har vist sig at være sammenlignelig med den plasmaafledte vaccine med hensyn til dyrepotens (mus, abe og chimpanse) og beskyttende effekt (chimpanse og menneske).

Vaccinen mod hepatitis B, fremstillet fra rekombinante gærkulturer, er fri for association med humant blod eller blodprodukter.

RECOMBIVAX HB Hepatitis B-vaccine (rekombinant) leveres i tre formuleringer. *[Se Levering/ Opbevaring og håndtering (16).]*

Formulering til børn/ungdom (uden konserveringsmiddel), 10 mcg/ml: hver dosis på 0,5 ml indeholder 5 mcg hepatitis B-overfladeantigen.

Voksenformulering (uden konserveringsmiddel), 10 mcg/ml: hver dosis på 1 ml indeholder 10 mcg hepatitis B overfladeantigen.

Dialyseformulering (uden konserveringsmiddel), 40 mcg/ml: hver dosis på 1 ml indeholder 40 mcg hepatitis B overfladeantigen.

Alle formuleringer indeholder cirka 0,5 mg aluminium (leveret som amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat, tidligere omtalt som aluminiumhydroxid) pr. ml vaccine. I hver formulering adsorberes hepatitis B-overfladeantigenet til cirka 0,5 mg aluminium (leveret som amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat) pr. ml vaccine. Vaccinen indeholder <15 mcg/ml restformaldehyd. Vaccinen er af *adw-* subtypen.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Det er vist, at RECOMBIVAX HB fremkalder antistoffer mod hepatitis B-virus målt ved ELISA.

Antistofkoncentrationer ÿ10 mIU/ml mod HBsAg er anerkendt som beskyttelse mod hepatitis B-infektion.{2}

Infektion med hepatitis B-virus kan have alvorlige konsekvenser, herunder akut massiv levernekrose og kronisk aktiv hepatitis. Kronisk inficerede personer har øget risiko for cirrose og hepatocellulært karcinom.

Machine Translated by Google

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

RECOMBIVAX HB er ikke blevet evalueret for dets kræftfremkaldende eller mutagene potentiale eller dets potentiale til at forringe fertiliteten *[se Anvendelse i specifikke populationer (8)].*

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Effektivitet hos nyfødte med peripartum eksponering for hepatitis B

Den beskyttende effekt af tre doser på 5 mcg RECOMBIVAX HB er blevet påvist hos nyfødte af mødre, der er positive for både HBsAg og HBeAg (et kerneassocieret antigenkompleks, der korrelerer med høj infektionsevne). I et klinisk studie af spædbørn, der fik én dosis HBIG ved fødslen efterfulgt af den anbefalede tredosisbehandling med RECOMBIVAX HB, var kronisk infektion ikke forekommet hos 96 % af 130 spædbørn efter ni måneders opfølgning.{4} Den estimerede effekt i forebyggelsen af kronisk hepatitis B-infektion var 95 % sammenlignet med infektionsraten i ubehandlede historiske kontrolpersoner.{5}

Signifikant færre nyfødte blev kronisk inficerede, når de fik én dosis HBIG ved fødslen efterfulgt af den anbefalede tredosisbehandling med RECOMBIVAX HB, sammenlignet med historiske kontrolpersoner, der kun fik en enkelt dosis HBIG.{6} Som vist i ovenstående undersøgelse interfererede HBIG ikke med induktionen af beskyttende antistoffer mod hepatitis B-virus fremkaldt af vaccinen, når det blev administreret samtidig med RECOMBIVAX HB på separate steder på kroppen.{6}

14.2 Immunogenicitet af et tredosisregime hos raske spædbørn, børn og unge

Tre doser på 5 mcg RECOMBIVAX HB inducerede et beskyttende niveau af antistoffer hos 100 % af 92 spædbørn, 99 % af 129 børn og hos 99 % af 112 unge *[se Dosering og administration (2.3)].*

14.3 Immunogenicitet af et todosisregime hos raske unge i alderen 11 til 15 år

For unge (11 til 15 år) blev immunogeniciteten af et to-dosisregime (10 mcg ved 0 og 4-6 måneder) sammenlignet med immunogeniciteten af standardregimet med tre doser (5 mcg ved 0, 1 og 6 måneder) i et åbent, randomiseret, multicenterstudie. Andelen af unge, der modtog to-dosisregimet, og som udviklede et beskyttende niveau af antistoffer en måned efter den sidste dosis (99 % af 255 forsøgspersoner), synes at svare til andelen blandt unge, der modtog tre-dosisregimet (98 % af 121 forsøgspersoner).

Efter at unge (11 til 15 år) havde modtaget den første dosis på 10 mcg af todosisregimet, var andelen, der udviklede et beskyttende niveau af antistoffer, cirka 72 %.

14.4 Immunogenicitet hos raske voksne

Kliniske studier har vist, at RECOMBIVAX HB, når det blev injiceret i deltoidmusklen, inducerede beskyttende niveauer af antistoffer hos 96 % af 1213 raske voksne, der modtog den anbefalede tredosisbehandling. Antistofresponserne varierede med alderen; et beskyttende niveau af antistoffer blev induceret hos 98 % af 787 unge voksne i alderen 20-29 år, 94 % af 249 voksne i alderen 30-39 år og hos 89 % af 177 voksne ÿ40 år.

14.5 Effektivitet og immunogenicitet i specifikke populationer

Kronisk hepatitis C-infektion

I et publiceret studie var seroprotektionsraterne hos personer med kronisk hepatitis C-virus (HCV)-infektion, der fik standardregimet med RECOMBIVAX HB, cirka 70 %.{7} I et andet publiceret studie af intravenøse stofmisbrugere, der fik en accelereret dosis RECOMBIVAX HB, påvirkede infektion med HCV ikke responsen på RECOMBIVAX HB.{8}

Prædialyse og dialyse voksne patienter

Voksne prædialyse- og dialysepatienter reagerer mindre godt på hepatitis B-vacciner end raske personer. Vaccination af voksne patienter tidligt i forløbet af deres nyresygdom giver dog højere serokonverteringsrater end vaccination efter dialyse er påbegyndt.{9} Derudover kan responsen på disse vacciner være lavere, hvis vaccinen administreres som en injektion i ballen. Da 40 mcg hepatitis B-vaccine (rekombinant) blev administreret i deltoidmusklen, udviklede 89 % af 28 deltagere anti-HB'er, hvor 86 % opnåede niveauer på ÿ10 mIU/ml. Men da den samme dosis af denne vaccine blev administreret uhensigtsmæssigt enten i ballen eller en kombination af balle og deltoidmuskel, udviklede 62 % af 47 deltagere anti-HB'er, hvor 55 % opnåede niveauer på ÿ10 mIU/ml.

15 REFERENCER

1. CDC. En omfattende strategi til at eliminere transmission af hepatitis B-virusinfektion i USA. Anbefalinger fra Det Rådgivende Udvalg for Immuniseringspraksis (ACIP) Del I: Immunisering af Spædbørn, Børn og Unge. MMWR Anbefalinger og Rapporter 2005; 54(RR16): 1-23. Bilag C - Posteksponeringsprofylakse af

Machine Translated by Google

Personer med diskrete eksponeringer Identificerbar til Hepatitis B Virus (HBV) og http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/correctedtable4.pdf

2. CDC. Suboptimal respons på hepatitis B-vaccine givet ved injektion i ballen. MMWR Weekly Report 1985; 34: 105-8, 113.

3. Centers for Disease Control and Prevention. En omfattende immuniseringsstrategi for at eliminere transmission af hepatitis B-virusinfektion i USA. Anbefalinger fra Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Del 2: Immunisering af voksne, MMWR 2006, 55(RR-16): 1-25.

4. Stevens, CE; Taylor, PE; Tong, MJ m.fl.: Forebyggelse af perinatal hepatitis B-virusinfektion med hepatitis B-immunglobulin og hepatitis B-vaccine, i Zuckerman, AJ (red.), "Viral hepatitis og leversygdomme", Alan R. Liss, 982-983, 1988.

5. Stevens, CE; Taylor, PE; Tong, MJ m.fl.: Gærrekombinant hepatitis B-vaccine, effekt med hepatitis B-immunitet Globulin til forebyggelse af perinatal hepatitis B-virusoverførsel, JAMA 257(19): 2612-2616, 1987.

6. Beasley, RP; Hwang, L.; Stevens, CE; Lin, C.; Hsieh, F.; Wang, K.; Sun, T.; Szmuness, W.: Effektiviteten af hepatitis B-immunglobulin til forebyggelse af perinatal transmission af hepatitis B-virusbærertilstand: Endelig rapport fra et randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg, Hepatology *3:* 135-141, 1983.

7. Wiedmann, M.; Liebert, UG; Oesen, U.; Porst, H.; Wiese, M.; Schroeder, S.; Halm, U.; Mossner, J.; Berr, F.: Nedsat Immunogenicitet af rekombinant hepatitis B-vaccine ved kronisk hepatitis C, Hepatology, *31:* 230-234, 2000.

8. Minniti, F.; Baldo, V.; Trivello, R.; Bricolo, R.; Di Furia, L.; Renzulli, G.; Chiaramonte, M.: Respons på HBV-vaccine i relation til anti-HCV- og anti-HBc-positivitet: en undersøgelse af intravenøse stofmisbrugere, Vaccine, *17:* 3083-3085, 1999.

9. Anbefalinger fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis (ACIP): Hepatitis B-virusinfektion: En omfattende Strategi til eliminering af transmission i USA, opdatering fra 1996, MMWR (udkast 13. januar 1996).

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

16.1 Leveringsmåde

RECOMBIVAX HB (pædiatrisk og voksen) FORMULERING fås i enkeltdosis hætteglas og præfyldte hætteglas Luer-Lok®-sprøjter.

RECOMBIVAX HB DIALYSEFORMULERING fås i enkeltdosishætteglas.

Formulering til børn/ungdom (uden konserveringsmidler)

0,5 ml (5 mcg) i enkeltdosishætteglas og præfyldte Luer-Lok®-sprøjter

NDC 0006-4981-00 – æske med ti 0,5 ml enkeltdosis hætteglas

Farvekodet med en gul hætte og stribe på hætteglassets etiketter og kartoner og et orange banner på hætteglassets etiketter og kartoner

NDC 0006-4093-02 – karton med 10 præfyldte enkeltdosis Luer-Lok®-sprøjter med spidshætter.

Farvekodet med en gul stempelstang.

Formulering til voksne *(uden konserveringsmidler)*

1 ml (10 mcg) i enkeltdosishætteglas og præfyldte Luer-Lok®-sprøjter

NDC 0006-4995-00 – 1 ml enkeltdosis hætteglas

Farvekodet med en grøn hætte og stribe

NDC 0006-4995-41 – æske med ti 1 ml enkeltdosis hætteglas

Farvekodet med en grøn hætte og stribe

NDC 0006-4094-02 – karton med 10 fyldte enkeltdosissprøjter med spidshætter

Farvekodet med en grøn stempelstang

RECOMBIVAX HB DIALYSEFORMULERING

1 ml (40 mcg) i enkeltdosis hætteglas

NDC 0006-4992-00 – 1 ml enkeltdosis hætteglas

Farvekodet med en blå hætte og stribe

16.2 Opbevaring og håndtering

- Beskyt mod lys.
- Opbevar hætteglas og sprøjter ved 2-8 °C (36-46 °F). • *Må ikke fryses, da frysning ødelægger virkningen.*
- RECOMBIVAX HB er stabil ved temperaturer fra 0° til 25° C (32° til 75°F) i 72 timer. Disse data er ikke anbefalinger for forsendelse eller opbevaring, men kan vejlede beslutninger om brug i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Machine Translated by Google

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Information til vaccinemodtagere og forældre/ værger

- Informer patienten, forælderen eller værgen om de potentielle fordele og risici forbundet med vaccination, samt vigtigheden af at gennemføre vaccinationsserien.
- Spørg vaccinemodtageren, forælder eller værge om forekomsten af symptomer og/eller tegn på bivirkning efter en tidligere dosis hepatitis B-vaccine.
- Bed patienten, forælderen eller værgen om at rapportere bivirkninger til den læge eller klinik, hvor vaccinen blev administreret.
- Inden vaccination skal patienten, forælderen eller værgen gives de vaccineinformationserklæringer, der kræves i henhold til National Vaccine Injury Act fra 1986. Materialerne er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).
- Fortæl patienten, forælderen eller værgen, at det amerikanske sundhedsministerium har etableret et system til rapportering af bivirkningsrapporter vedrørende vacciner (VAERS) til at acceptere alle rapporter om formodede bivirkninger efter administration af enhver vaccine, herunder, men ikke begrænset til, rapportering af hændelser i henhold til National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986. VAERS' gratisnummer er 1-800-822-7967. Rapporteringsformularer kan også fås på VAERS' hjemmeside på (www.vaers.hhs.gov).

Fremstillet og distribueret af: Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af **MERCK & CO., INC.,**
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patentinformation: www.merck.com/product/patent/home.html

De heri viste varemærker ejes af deres respektive virksomheder.

Ophavsret © 1986-2018 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af **Merck & Co., Inc.**
Alle rettigheder forbeholdes.

uspi-v232-i-1812r440